

PCO₂) 24.5 mmHg, 动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PO₂) 88 mmHg; 凝血功能正常; D-二聚体阳性。痰涂片示革兰氏阴性杆菌(+)、阳性球菌(+++); 心电图正常; 胸部 CT 提示双下肺片状高密度影, 双侧胸腔积液。入院诊断: 社区获得性肺炎。予以“头孢美唑”抗感染, 2 天后患者体温降至正常, 但胸痛气促无改善。完善螺旋 CT 肺动脉造影 (CT pulmonary angiography, CTPA) 示右上肺、右中肺、两下肺肺栓塞并两下肺梗死。心脏彩超、双上、下肢血管彩超均未见异常。血培养示金黄色葡萄球菌。考虑脓毒性肺栓塞, 继续予以“头孢美唑”抗感染, 5 天后患者胸痛气促症状缓解, 8 天后症状消失, 2 月 29 日复查胸部 CT 示双侧肺动脉栓子基本消失, 右侧胸腔积液增多, 血气分析示 pH 7.44, 动脉血二氧化碳分压 34.5 mmHg, 动脉血氧分压 96 mmHg; 两次复查血培养阴性。出院回当地巩固治疗。3 月 19 日复诊复查胸部 CT 示双下肺片状高密度影部吸收, 双侧胸腔积液吸收。

2 文献复习

2.1 一般资料 以“脓毒性肺栓塞”为主题或关键词通过万方数据库 (1982~2015 年 12 月 31 日)、中国期刊全文数据库进行文献检索, 共获得相应的文献报道 15 篇^[1-15]。剔除综述、重复报道等文献 4 篇^[5-8], 去除仅涉及影像学描叙文献 7 篇^[9-15], 得到病例报告的文献 4 篇^[1-4], 获取临床诊断为脓毒性肺栓塞病例 69 例, 结合本院 1 例, 共 70 例脓毒性肺栓塞患者, 对其资料进行临床分析。70 例患者中男、女均为 35 例, 年龄 1~81 岁, 平均 30.7 岁 (表 1)。

表 1 70 例脓毒性肺栓塞患者一般资料分析表

文献来源	病例数	男	女	年龄范围 (岁)	平均年龄 (岁)
左六二 ¹	22	14	8	22~46	30
陈勇 ²	33	13	20	1~81	27
颜卫峰 ³	11	6	5	19~65	39.1
王婉瑜 ⁴	3	1	2	14~54	27.7
本院	1	1	0	60	60
合计	70	35	35	1~81	30.7

2.2 病因 左六二报道的 22 例患者均有静脉吸毒史; 而陈勇研究的人群均为右心感染性心内膜炎患者, 32 例 (97.0%) 有基础心脏病, 其中先天性心脏病 27 例 (81.8%), 风湿性心脏病 2 例 (6.1%), 非风湿性

瓣膜性心脏病 3 例 (9.1%); 先天性心脏病中以室间隔缺损 (室缺) 最多, 共 10 例, 占先天性心脏病的 37.0%, 其他包括动脉导管未闭 8 例, 法洛四联症 1 例, 2 种或以上先天畸形 7 例; 4 例 (12.1%) 既往有先天性心脏病手术史。而颜卫峰、王婉瑜及本院 15 例患者中, 3 例有先心病史, 5 例为自发性感染性心内膜炎, 3 例由体内留置导管器件感染后所致, 1 例为头面部颈部感染所致, 2 例无明确基础疾病病史 (表 2)。

表 2 70 例脓毒性肺栓塞患者病因分析表

文献来源	病例数	静脉吸毒	心脏基础疾病	体内留置导管器件	颜面部感染	盆腔血栓性静脉炎
左六二 ¹	22	22	0	0	0	0
陈勇 ²	33	0	32	0	0	0
颜卫峰 ³	11	0	7	3	1	0
王婉瑜 ⁴	3	0	1	0	0	0
本院	1	0	0	0	0	0
合计	70	22	40	3	1	0

2.3 临床表现 SPE 临床表现多样, 多数病例有感染中毒症状, 发热最常见 (68/70); 同时, SPE 患者大部分同时有呼吸道症状, 以咳嗽 (49/70)、呼吸困难 (41/70)、胸膜性胸痛 (29/70)、咯血 (15/70) 最常见; 此外, 部分严重病例有重要脏器功能损害, 16 例患者并发急性呼吸衰竭, 6 例患者并发脓毒性休克, 6 例患者并发急性肾功能不全 (表 3)。

表 3 70 例脓毒性肺栓塞患者临床表现分析表

文献来源	病例数	发热	咳嗽	胸痛	呼吸困难	咯血
左六二 ¹	22	22	18	10	20	8
陈勇 ²	33	31	20	16	14	3
颜卫峰 ³	11	11	5	2	4	2
王婉瑜 ⁴	3	3	3	0	2	1
本院	1	1	1	1	1	1
合计	70	68	49	29	41	15

2.4 实验室检查 70 例患者中有 15 例提及血常规检查^[3-4], 其中 14 例患者白细胞总数增高 (大于 $10 \times 10^9/L$), 另一例患者白细胞总数不高, 但中性粒细胞比例明显增高 (大于 80%)。

2.5 血培养 63 例患者完善了血培养, 其中 41 例血培养阳性; 细菌分布以葡萄球菌最多 (33/41), 金黄色葡萄球菌最常见 (27/41), 其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSA) 7 例; 其次为链球菌 (5/41), 少见有肠杆菌 (3/41)、念珠菌 (2/41) 等。

2.6 影像学表现 70 例患者均提及影像学表现,其影像学改变有:(1)实变影:表现为结节(28/70)、局灶性浸润影(49/70)、楔型阴影(5/22);(2)空洞(16/70),部分可见气液平面;(3)胸腔积液征(35/70)。见表 4。

表 4 70 例脓毒性肺栓塞患者影像学表现分析表

文献来源	病例数	结节	局灶性浸润	胸腔积液	空洞
左六二 ¹	22	15	12	6	11
陈勇 ²	33	6	33	21	1
颜卫峰 ³	11	5	10	5	2
王婉瑜 ⁴	3	2	3	2	2
我院	1	0	1	1	0
合计	70	28	49	35	16

2.7 心脏彩超 所有患者均完善心脏超声检查,绝大部分患者发现有赘生物(66/70),三尖瓣赘生物最常见(38/66),其次为肺动脉内(11/66)及肺动脉瓣(10/66)。

2.8 治疗及转归 所有患者均静脉使用抗生素治疗,疗程 2~8 周,28 例进行了外科手术治疗,其中 47 例治愈,17 例好转,3 例失随访,3 例死亡。

3 讨 论

2007 年 Sakuma M^[16]等在 396 982 尸检中发现 11 367 例肺栓塞,而脓毒症性肺栓塞仅 247 例,占全部肺栓塞的 2.2%,其发病率低,国内外报道少见;国外除了 1978 年 MacMillan JC 等^[17]报道了 60 例患者,其他均为小宗病例或个案报道;而 2007 年左六二^[1]报道了 22 例,为国内报道病例最多。

SPE 的病因常见有毒瘾静脉用药,盆腔血栓性静脉炎,头颈部化脓性疾病,体内留置导管、器件,免疫抑制治疗,感染性心内膜炎等。国内 SPE 患者基础病因以感染性心内膜炎最常见,值得注意的是,对于无基础疾病患者,不应忽视 SPE 可能。查阅文献发现脓毒性肺栓塞最常见的病原菌是葡萄球菌,其次为杆菌属,另还包括条件致病菌,如真菌等。

SPE 的临床表现多种多样,既有肺栓塞的典型呼吸道症状如呼吸困难、胸痛、咯血;同时又表现出感染中毒症状,如发热、乏力等;此外,部分患者还可有原发病的表现。国内外文献报道中均以发热最常见,其次可有咳嗽、胸痛,咯血相对少见。其临床症状缺乏特异性,易与其他疾病混淆,造成早期诊断困难。

SPE 患者动脉血气,大多数存在 PaO₂ 下降(<80 mmHg),PaCO₂ 下降(<35 mmHg),可检测到血浆 D-二聚体升高;血常规检测,大多数患者存在白细胞总数(>10×10⁹/L)及中性粒细胞百分比升高。

SPE 患者的影像学改变对脓毒性肺栓塞的诊断具有重要提示作用。SPE 在 X 线上表现为肺部边缘多发结节,有形成空洞的趋势,但多数表现非特异,CT 在显示空洞性病变方面比 X 线更具优势,对脓毒性肺栓塞有较大的诊断价值。

SPE 患者临床表现多种多样,影像学缺乏特异性,现国内仍无明确的诊断标准,目前多采用 RJ Cook 提出的脓毒症性肺栓塞诊断依据:1)肺栓塞合并局灶或多灶性肺浸润影;2)存在可作为脓毒性栓子肺外来源;3)排除其他可能引起肺浸润影的疾病;4)经恰当的抗生素治疗,肺浸润影吸收。因此,对有静脉吸毒史、体内留置导管、器件,免疫抑制治疗,感染性心内膜炎等高危因素的患者,出现发热咳嗽胸痛呼吸困难等症状,完善 CTPA、磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRA)等检查诊断为肺栓塞后,一方面应排除其他因素尤其是肺血栓所致肺栓塞,另一方面应追踪血培养或其他标本培养结果,如培养结果阳性,尤其培养出金黄色葡萄球菌,经抗感染治疗后感染中毒症状改善且肺动脉栓子及肺浸润影吸收,即可临床诊断为 SPE。

SPE 治疗与肺血栓栓塞的治疗有很大的差异,单纯依赖抗凝治疗控制栓子是危险的,适当的手术干预和抗生素治疗减少长期抗凝的需要。其中,恰当的抗菌药物治疗是成功的关键,由于病原菌检查阳性率低,故多数为经验性治疗。如合并脓胸或较大肺脓肿经内科综合治疗无效时,应考虑采取外科手段。控制栓子的来源,如积极控制周围脓肿,下腔静脉滤器置入,三尖瓣赘生物切除等能使患者获益。

总之,SPE 临床少见但病情严重,需引起大家的重视和警惕。对有静脉吸毒史、体内留置导管、器件,免疫抑制治疗,感染性心内膜炎等高危因素的患者,怀疑脓毒症性肺栓塞时,肺部 CT、血培养检查是至关重要的。早期正确的诊断、及时适当的抗菌药物治疗、有效控制原发感染灶及原发疾病,对改善患者预后具有重要意义。

参考文献:

[1] 左六二,郭苏.静脉应用毒品致脓毒性肺栓塞的临床特

- 点与治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(8):569-572.
- [2] 陈勇,刘双,谢江,等.右心感染性心内膜炎致脓毒性肺栓塞33例的临床特点与治疗[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(2):100-105.
- [3] 颜卫峰.11例脓毒性肺栓塞患者研究分析[D].北京:北京协和医学院,2009:1-39.
- [4] 王婉瑜,曾奕明.脓毒性肺栓塞3例报告并文献复习[J].国际呼吸杂志,2010,30(10):592-596.
- [5] 颜卫峰,许文兵.脓毒性肺栓塞诊疗进展[J].滨州医学院学报,2009,32(2):131-133.
- [6] 黄新天.介入技术在下肢深静脉血栓形成治疗中的应用[J].中国实用外科杂志,2001,21(5):268-269.
- [7] 李海兰.静脉药瘾者心内膜炎的临床治疗分析[J].医药前沿,2013,(30):176-177.
- [8] 宋强英.静脉药瘾者心内膜炎的内科治疗[J].中外健康文摘,2013,(27):141-141,142.
- [9] 龙腾河,农村立,郭堃,等.脓毒性肺栓塞的MSCT诊断价值[J].临床放射学杂志,2010,29(8):1058-1061.
- [10] 韦建林,崔惠勤.脓毒性肺栓塞的影像学诊断与治疗[J].右江民族医学院学报,2012,34(6):800-803.
- [11] 韦建林,郭兴,莫婧,等.脓毒性肺栓塞的多层螺旋CT诊断[J].中华放射学杂志,2008,42(12):1275-1278.
- [12] 贾红明,崔冰,邓碧仪,等.静脉注射毒品致脓毒性肺栓塞的MSCT特征[J].中国医学影像技术,2009,25(7):1202-1204.
- [13] 韦建林,郭兴,莫婧,等.多层螺旋CT对脓毒性肺栓塞滋养血管征的评价[J].医学影像学杂志,2010,20(3):328-331.
- [14] 杨诚,印隆林,陶客言,等.脓毒性肺栓塞的高分辨CT表现初探[J].临床放射学杂志,2010,29(3):323-325.
- [15] 贾红明,崔冰,邓碧仪,等.静脉注射毒品致脓毒性肺栓塞的MSCT特征[J].中国医学影像技术,2009,25(7):1202-1204.
- [16] Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, et al. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism [J]. Circulation J, 2007, 71(5):772-775.
- [17] MacMillan JC, Milstein SH, Samson PC. Clinical spectrum of septic pulmonary embolism and infarction [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1978, 75(5):670-679.
- (本文编辑:蒋湘莲)

引言/前言写作知识

引言(introduction)位于正文的起始部分,主要叙述自己写作的目的或研究的宗旨,使读者了解和评估研究成果。主要内容包括:介绍相关研究历史、现状、进展,说明自己对已有成果的看法,以往工作的不足之处,以及自己所做研究的创新性或重要价值;说明研究中要解决的问题、所采取的方法,必要时须说明采用某种方法的理由;介绍论文的主要结果和结构安排(漏斗式结构)。引言的撰写要求要有意识性、故事性、权威性、完整性、简明性。通过引言的写作缩小读者的知识差距,回答研究项目的原因和目的,所引用参考文献要有权威性,所谓权威性就是引用影响因子比较高的国内或国际杂志论文,没有参考文献的前言一般是不合乎规定的,因为你的研究没有基础。

三种气体信号分子在动脉粥样硬化发生发展中的相互作用

肖文超¹, 马小峰^{1*}, 姜志胜^{2*}

(1. 南华大学附属南华医院, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学心血管病研究所, 动脉硬化化学湖南省重点实验室)

摘要: 动脉粥样硬化是冠心病、脑梗死、外周血管病等众多心脑血管疾病的主要病理基础。目前发现的三种气体信号分子一氧化氮、一氧化碳与硫化氢在动脉粥样硬化中有调节血管张力, 抗血小板在内皮细胞中的粘附, 抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移等作用。在动脉粥样硬化形成的过程中, 它们两两之间起协同或代偿作用, 抑制动脉粥样硬化的发生发展。

关键词: 一氧化氮; 一氧化碳; 硫化氢; 动脉粥样硬化

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种主要累及主动脉及中动脉的病理过程, 包括内皮细胞功能障碍, 血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 炎症细胞募集, 脂质积聚和血栓形成等^[1], 是多种心脑血管疾病共同的病理基础。上个世纪八十年代, 有人发现气体信号分子一氧化氮 (nitric oxide, NO) 具有舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖、抗血栓、等生物学效应, 在抗动脉粥样硬化形成过程中发挥了很重要的作用。随后, 又相继发现了一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 和硫化氢 (hydrogensulfide, H₂S) 这两种新的气体信号分子, 并发现他们能内源性产生具有广泛的生物学效应, 在动脉粥样硬化的发生发展中也扮演重要角色。

近年来, 越来越多的研究关注于三种气体信号分子 NO、CO 和 H₂S 与动脉粥样硬化之间的关系。尤其是他们两两之间的“cross talk”(见图 1)——气体信号分子间的相互影响和相互调节作用, 这对于进一步阐明气体信号分子在动脉粥样硬化中的作用机制有重要意义。

1 三种气体信号分子的生成与功能

1.1 NO NO 是体内最早发现的气体信号分子,

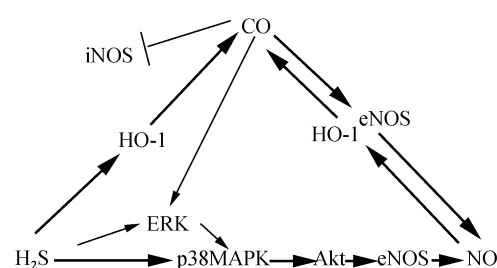


图 1 三种气体信号分子间的“cross talk”

由 NO 合成酶 (Nitric oxide synthase, NOS) 蛋白家族催化 L-精氨酸 (L-Arginine) 产生。NOS 有三种同工酶, 其中内皮型 NOS (endothelial NOS, eNOS) 与神经元型 NOS (neuronal NOS, nNOS) 为结构型 NOS (cNOS), 第三种为诱导型 NOS (inducible NOS, iNOS)。nNOS 主要表达于神经系统, eNOS 主要表达于血管内皮细胞、血小板, 而 iNOS 主要表达于血管平滑肌细胞、巨噬细胞以及中性粒细胞等。

在动物实验中, iNOS^[2] 表现出促动脉粥样硬化作用, 而 nNOS 与 eNOS^[3] 表现出抗动脉粥样硬化作用。NO 发挥抗动脉粥样硬化作用的途径包括: 调节血管张力, 抗氧化应激, 抑制粘附分子在内皮细胞中粘附和聚集, 抗血栓形成, 抑制平滑肌细胞的迁移和增殖等 (见表 1)。

1.2 CO 体内绝大部分 CO 的主要来源是血红素, 并受血红素加氧酶 (hemeoxygenase, HO) 调控。体内被确认的 HO 同工酶有三种, 氧化应激诱导的 HO-1 和结构型 HO-2, HO-3。在动脉粥样硬化病变

收稿日期: 2016-03-04; 修回日期: 2016-06-24

基金项目: 国家自然科学基金资助 (30971169)。

* 通讯作者, E-mail: 1507251097@qq.com; 578151825@qq.com。

过程中,HO-1 被诱导激活,产生大量 CO。CO 可通过变构和激活促环鸟苷酸(cGMP) 的生成,舒张血管平滑肌细胞,参与血压调控^[4],从而在心血管系统和抗动脉粥样硬化过程中起积极作用。CO 与

NO 的作用类似,可作为内皮依赖型血管舒张因子,CO 不仅能调控血管舒缩功能,并且能抑制单核细胞的聚集和抗血小板粘附,抗脂质沉积,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移(见表 1)。

表 1 三种气体信号分子的生成及其在抗 As 中的作用

	合成底物	合成酶	抗 As 主要作用酶	抗 As 过程中的主要作用
NO	L-Arginine	NOS	eNOS	舒张血管 抗氧化应激 抑制黏附分子在内皮细胞中黏附和聚集 抗血栓形成 抑制平滑肌细胞的迁移和增殖
CO	cGMP	HO	HO-1	舒张血管平滑肌细胞 抑制单核细胞的聚集 抗血小板黏附 抗脂质沉积 抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移
H ₂ S	L-cysteine L-cysteine 3-mercaptopyruvate	CSE CBS 3-MST	CSE	促血管平滑肌细胞增殖 抑制血管平滑肌细胞凋亡 抑制 ROS 产生 抑制黏附分子的聚集 抑制泡沫细胞的形成

在 TNF-α 诱导的血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs) 中,CO 供体 CORM-A1 能抑制 Nox4 介导的活性氧(Reactive oxygen species, ROS) 生成,通过 Akt 与 MAPKs 信号通路减轻内皮细胞的损伤,提高细胞存活率^[5]。相反,用 HO 抑制剂预处理血管平滑肌细胞后,ROS 生成增多^[6]。CORM-2 可以降低血清 C 反应蛋白和氧化低密度脂蛋白,并且抑制脂质在主动脉中的沉积^[7]。CORM-2 协同羟基酪醇(HT) 时几乎能完全抑制 TNFα 介导的 IκBα 和 NFκBp65 磷酸化^[8]。

1.3 H₂S H₂S 以前被认为是一种有毒的环境污染物,近些年的研究表明,它是一种新型的气体信号分子,在人体内拥有多种生物学效应。内源性 H₂S 在哺乳动物细胞中通过不同的方式产生。其合成大部分通过酶催化,包括使用 L-半胱氨酸为底物的胱硫醚 γ 裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE) 及胱硫醚 β 合酶(cystathionine-β-synthase, CBS) 或使用 3-巯基丙酮酸作为底物的 3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST) 催化生成。CBS 和 3-MST 主要表达于脑部,而 CSE 大量表达于组织和细胞中,包括肝、肾、心脏、血管平滑肌细胞和内皮细胞。H₂S 的抗动脉粥样硬化作用主要表现在促血管平滑肌细胞增殖、抑制其凋亡,抑制 ROS 的产生、黏附分子的聚集和泡沫细

胞的形成等^[9](见表 1)。

补充外源性 H₂S(NaHS 或 Na₂S), H₂S 生成底物半胱氨酸或过表达 CSE 提高内源性 H₂S 的生成都能降低氧化低密度脂蛋白(ox-LDL) 预处理的巨噬细胞中肿瘤坏死因子 α(TNF-α) 的产生,同时减少细胞黏附分子-1(ICAM-1) 的生成,减弱巨噬细胞对血管内皮细胞的黏附作用^[10],明显抑制 COX2, iNOS 的生成。有研究表明,21 三体综合征患者的动脉粥样硬化病理进程显著低于正常人,而在他们体内,H₂S 水平显著增高。

2 三种气体信号分子在动脉粥样硬化中的“cross talk”

2.1 CO 和 H₂S 的“cross talk” 生理情况下,HO-1/CO 通路与 CSE/H₂S 通路之间存在相互竞争性抑制关系。在主动脉平滑肌细胞(arterial smooth muscle cell, ASMC) 中,使用 H₂S 抑制剂 PPG 能提高 CO 水平。另一方面,内源性 CO 抑制剂 ZnPP 能显著提升 CSE 的表达和 H₂S 水平。Yamamoto T 等^[11] 的研究表明,CO 可能是 H₂S 生成过程中 CBS 的抑制剂。接着,Takayuki Morikawa 等^[12] 又证明了 HO-2/CO 在脑血管中抑制 CBS/H₂S 通路以及 H₂S 的生